

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/70678 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 317/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03375

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. März 2001 (23.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 14 645.7 24. März 2000 (24.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JURASZYK, Horst**  
[DE/DE]; Kleiner Ring 14, 64342 Seeheim (DE).  
**DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A,  
64372 Ober-Ramstadt (DE). **MEDERSKI, Werner**  
[DE/DE]; Am Ohlenberg 29, 64390 Erzhausen (DE).

**TSAKLAKIDIS, Christos** [GR/DE]; Hügelstrasse 1/1,  
69469 Weinheim (DE). **BARNES, Christopher** [DE/DE];  
Alleestrasse 21, 65812 Bad Soden (DE). **GLEITZ, Jo-**  
**hannes** [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt  
(DE).

(74) Anwalt: **ISENBRUCK, Günter**; Bardehle, Pagenberg,  
Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, Theodor-Heuss-An-  
lage 12, 68165 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

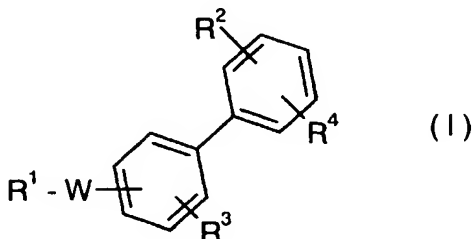
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED BIPHENYL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BIPHENYLDERIVATE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of general  
formula (I) where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and X have the meanings given  
in the text. Said compounds have factor Xa and VIIa inhibitory  
effects and can thus be used for the treatment and prevention  
of thromboembolic diseases such as thromboses, myocardial  
infarct, arterioscleroses, inflammations, apoplexy, angina pec-  
toris, restenosis after angioplasty and intermittent claudication.

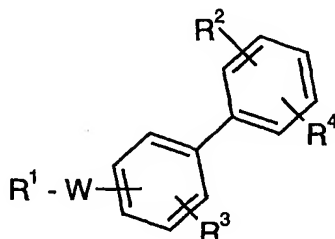
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen  
der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die im Text angege-  
bene Bedeutung haben. Die Verbindungen wirken als Inhibitoren der Faktoren Xa und VIIa und können daher zur Bekämpfung und  
Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardiälem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apople-  
xie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

WO 01/70678 A2

# Substituierte Biphenylderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



I

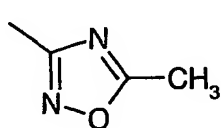
10

worin bedeuten:

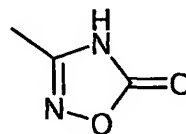
15

$R^1$ : durch  $-C(=NH)NH_2$ , das auch einfach durch  $-COA$ ,  $-CO-[C(R^7)_2]_n-Ar'$ ,  $-COOA$ ,  $OR^7$ ,  $OCOA$ ,  $OCO-[C(R^7)_2]_n-Ar'$  oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,  $-NHC(=NH)-NH_2$ ,  $-CON=C(NH_2)_2$ ,

20



oder



25

substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch  $-A$ ,  $-OR^5$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-Hal$ ,  $-NR^5COA$ ,  $-NR^5COAr'$ ,  $-NR^5SO_2A$ ,  $-NR^5SO_2Ar'$ ,  $-COOR^5$ ,  $-CON(R^5)_2$ ,  $-COR^7$ ,  $-COAr'$  oder  $S(O)_nA$  substituiert sein kann;

30

$R^2$ :  $-S(O)_nA$ ,  $-CF_3$ ,  $-COOR^7$ ,  $-OA$ ;

$R^3, R^4$ : unabhängig voneinander,  $-H$ ,  $-A$ ,  $-OR^5$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-Hal$ ,  $-NR^5COA$ ,  $-NR^5COAr'$ ,  $-NR^5SO_2A$ ,  $-NR^5SO_2Ar'$ ,  $-COOR^5$ ,  $-CON(R^5)_2$ ,  $-CONR^5Ar'$ ,  $-COR^7$ ,  $-COAr'$ ,  $-S(O)_nA$ ;

35

$R^5, R^6$ : unabhängig voneinander  $-H$ ,  $-A$ ,  $-[C(R^7R^8)]_nAr'$  oder  $-[C(R^7R^8)]_nHet$ ;

$R^7, R^8$ : unabhängig voneinander  $-H$  oder  $-A$ ;

W:  $-\text{[C(R}^5\text{R}^6\text{)]}_m\text{CONR}^5\text{[C(R}^5\text{R}^6\text{)]}_n-$ ,  $-\text{OC(R}^5\text{R}^6\text{)]}_m\text{CONR}^5\text{[C(R}^5\text{R}^6\text{)]}_n-$ ;

5 A: Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und auch 1 bis 7 H-Atome durch -F ersetzt sein können;

10 Ar: unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar', -Het,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{N(R}^5\text{)}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ , -CN, -Hal,  $-\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $-\text{NR}^5\text{COAr}$ ,  $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ ,  $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{Ar}'$ ,  $-\text{COOR}^5$ ,  $-\text{CON(R}^5\text{)}_2$ ,  $-\text{CONR}^5\text{Ar}'$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{COAr}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{Ar}'$  oder  $-\text{S(O)}_n\text{A}$  substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

15 Ar': unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N(R}^7\text{)}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ , -CN, -Hal,  $-\text{NR}^7\text{COA}$ ,  $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{CON(R}^7\text{)}_2$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^7$  oder  $-\text{S(O)}_n\text{A}$  substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

20 Het: einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N(R}^7\text{)}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ , -CN, -Hal,  $-\text{NR}^7\text{COA}$ ,  $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{CON(R}^7\text{)}_2$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{A}$  und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann;

25 Hal: -F, -Cl, -Br oder -I;

l: 0 oder 1;

m: 1, 2 oder 3;

n: 0, 1 oder 2;

30

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

35 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und
- 10 Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der
- 15 Blutgerinnungskaskade sein.

- Verbindungen, die als Inhibitoren auf den Faktor Xa wirken sind z.B. in EP 540 051, WO 96/10022, WO 97/08165, WO 96/40679 und WO 98/28282 beschrieben.

- 20 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa,
- 25 Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

- Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere,
- 30 die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

- 35 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, 94, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

- 10 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, 63, 220-223 beschrieben.

- 15 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319 erfolgen. Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert  
20 somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

- Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen  
25 Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 beschrieben.

- 30 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

- 35 Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Akti-

vität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 beschrieben.

- 5 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, A-
- 10 poplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

Von besonderer Bedeutung sind die folgenden Verbindungen:

- 15 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (1),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (2),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (3),  
20 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-am (4),  
(R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (5),  
25 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (6),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (7),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-heptansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (8),  
30 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-methylbutyramid (9),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (10),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (11),  
35 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-

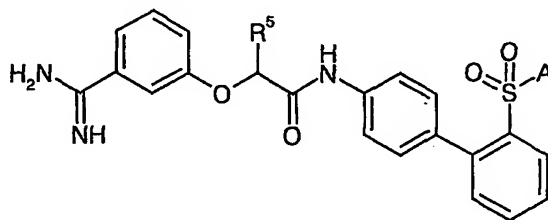
- acetamid (12),  
2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(3-carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (13),  
2-(3-Carbamidimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-phenylbutyramid (14),  
5 2-(3-Carbamidimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (15),  
2-(3-Carbamidimidoyl-phenoxy)-4-methylpentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (16);  
10 2-(3-Carbamidimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid (17),  
3-(3-Carbamidimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (18),  
15 2-(3-Carbamidimidoyl-benzyl)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (19),  
3-(3-Carbamidimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-propionamid (20),  
20 3-(3-Carbamidimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-propionamid (21),  
3-(3-Carbamidimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-(3-methoxy-phenyl)-propionamid (22),  
2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (23),  
25 2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (24),  
2-(3-Carbamidimidoyl-benzyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (25)  
30 2-(3-Carbamidimidoyl-benzyl)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (26)  
2-(3-Carbamidimidoyl-benzyl)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (27)  
35

- (1-Imino-1-(3-(1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy)-phenyl)-methyl)-carbaminsäuremethylester (28),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid (29)  
5 2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (30),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-amid (31),  
10 (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureethylester (32),  
2-[3-(*N*-Pentanoyloxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (33),  
15 2-[3-(*N*-(2-Methylpropionyloxy)-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (34),  
2-[3-(*N*-Benzoyloxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (35),  
2-[3-(*N*-Acetoxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (36),  
20 (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureisobutylester (37),  
(1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäurebutylester (38),  
25 (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureisopropylester (39),  
2-[3-(*N*-Methoxy-carbaminidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (40),  
(*S*)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbaminidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (41),  
30 (*R*)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (42),  
(1-Imino-1-{3-[(*S*)-1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester (43),  
35

- 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-amid (44),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid (45),  
5 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-amid (46),  
4-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (47),  
2-(7-Carbamimidoyl-naphthalin-2-yloxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid (48),  
10 3-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (49),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (50),  
15 4-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (51),  
3-[3-(*N*-Hydroxy-carbamimidoyl)-phenyl]-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (52),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (53).

Die FAB-Werte dieser Verbindungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt. Die Verbindungen wurden, sofern nicht anders angegeben, jeweils als Acetate dargestellt.

**Tabelle 1:** gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe



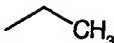




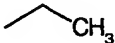


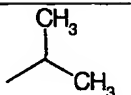
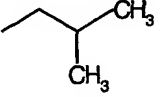
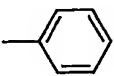
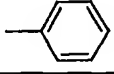
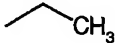
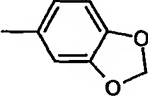
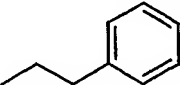
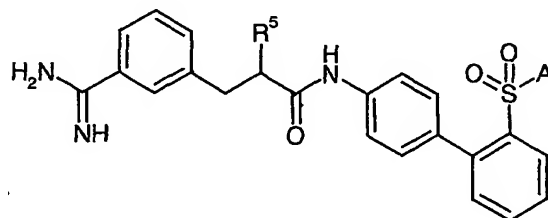

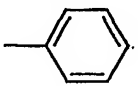
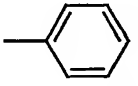
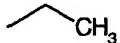
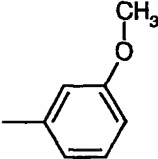
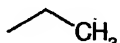
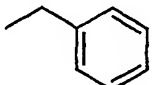
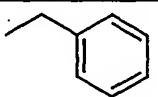
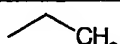
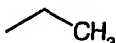

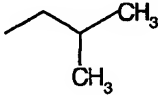
Nr	R <sup>5</sup>	A	FAB
1	-H	-CH <sub>3</sub>	424
2		-CH <sub>3</sub>	466
3		-CH <sub>3</sub>	466
4		-CH <sub>3</sub>	466
5		-CH <sub>3</sub>	466
6			480
7		-CH <sub>3</sub>	480
8		-CH <sub>3</sub>	494
9		-CH <sub>3</sub>	466
10		-CH <sub>3</sub>	480
11		-CH <sub>3</sub>	450
12			514
13		-CH <sub>3</sub>	544
14		-CH <sub>3</sub>	528

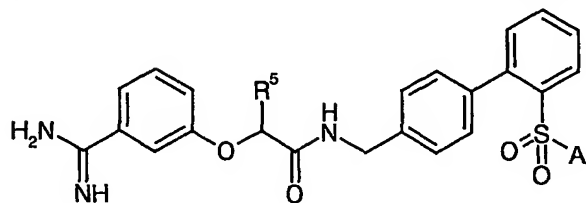
Tabelle 2: gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe



Nr	R <sup>5</sup>	A	FAB
18	-H	-CH <sub>3</sub>	422
19		-CH <sub>3</sub>	464
20		-CH <sub>3</sub>	489
21			512
22			542
23		-CH <sub>3</sub>	512
24			526
25		-CH <sub>3</sub>	450
26		-CH <sub>3</sub>	478
27		-CH <sub>3</sub>	478

**Tabelle 3:** gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe

5



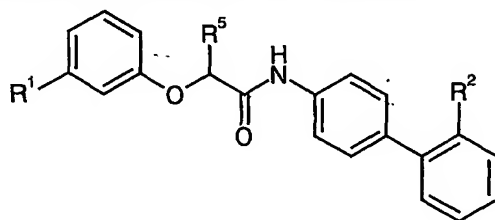
10

Nr	R <sup>5</sup>	A	FAB
15		-CH <sub>3</sub>	480
16		-CH <sub>3</sub>	494
17		-CH <sub>3</sub>	514

15

**Tabelle 4:** gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe

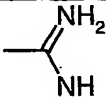

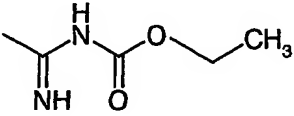
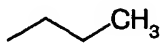
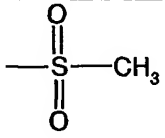
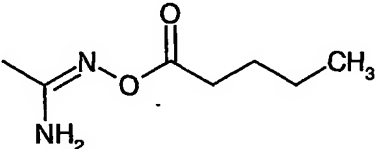
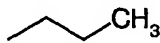
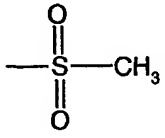
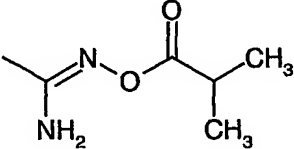

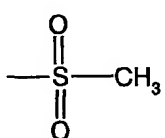
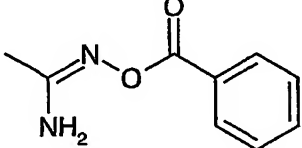

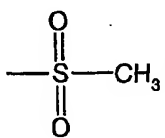
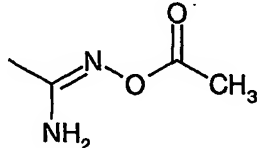
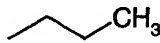
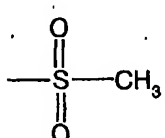
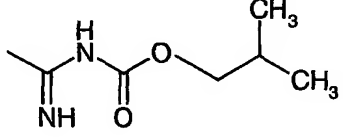

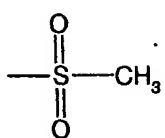
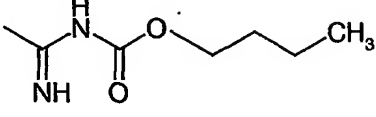

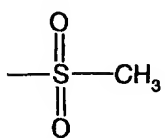
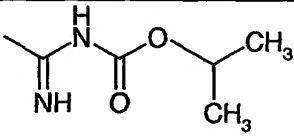

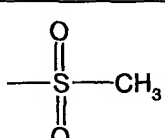
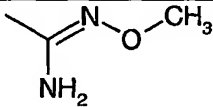
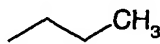
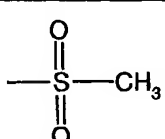
20



25

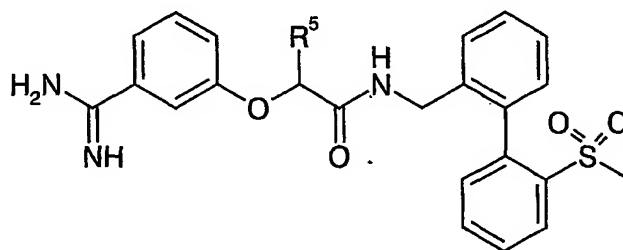
Nr	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	FAB
28				524
29				418
30				482

35

5	31			$-\text{CF}_3$	456
	32				538
10	33				566
	34				552
15	35				586
20	36				524
25	37				566
	38				566
30	39				552
35	40				496

5	41				482
	42				482
10	43				524

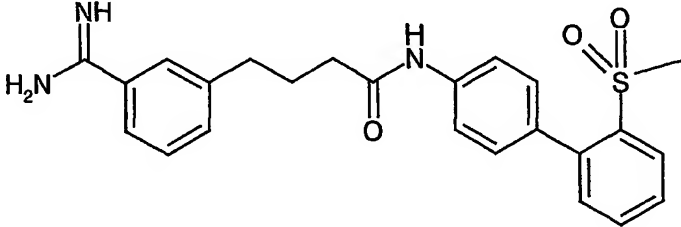
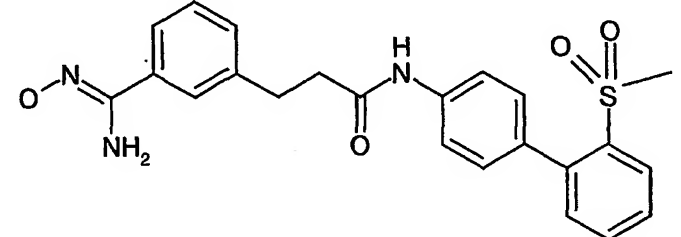
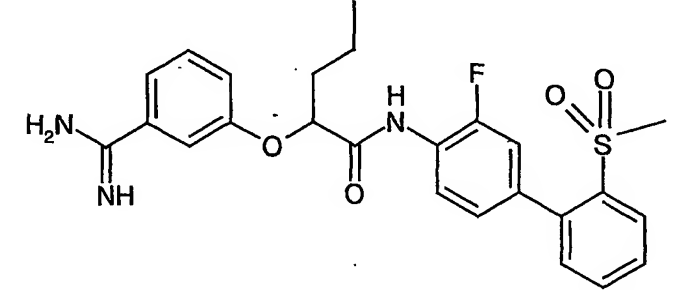
Tabelle 5: gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe



Nr.	R <sup>5</sup>	FAB
44		480
45		514
46		494

Tabelle 6: gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe

5	Nr.	Struktur	FAB
10	47	<chem>Cs1cc(ccc1-c2ccc(NC(=O)CCOCc3ccc(NC(=N)N)cc3)cc2)S(=O)(=O)</chem>	452
15	48	<chem>Cs1cc(ccc1-c2ccc(NC(=O)CCOC(Cc3ccccc3)C(=O)Nc4ccc(cc4-c5ccccc5)S(=O)(=O)C)cc2)N</chem>	550
25	49	<chem>Cs1cc(ccc1-c2ccc(NC(=O)CCOCc3ccc(NC(=N)N)cc3)cc2)S(=O)(=O)</chem>	538
30	50	<chem>Cs1cc(ccc1-c2ccc(NC(=O)CC(=O)Nc3ccc(cc3-c4ccccc4)S(=O)(=O)C)cc2)N</chem>	450
35			

5	51		436
10	52		438
20	53		484

25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen  
der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Her-  
stellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chem-  
ischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem fes-  
ten, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gege-  
30 benenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen  
in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen,  
enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer  
35 physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-substanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkom-

bination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

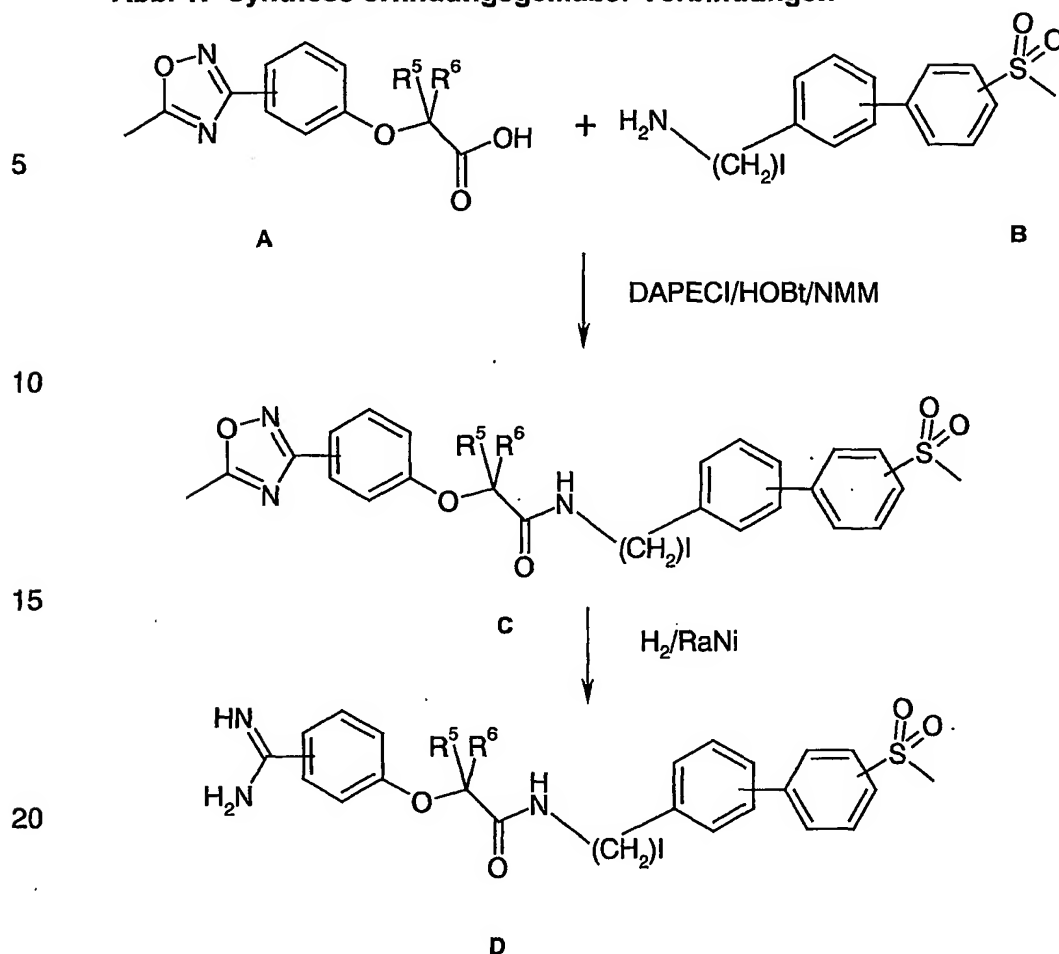
5 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung, werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich be-  
10 kannten, hier nicht näher erwähnten Varianten, Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Im folgenden wird all-  
15 gemein eine Synthese vorgestellt, mit der Verbindungen der Formel I hergestellt werden können. Für die Herstellung spezieller Verbindungen kann die Synthese durch Wahl geeigneter Ausgangsverbindungen variiert werden. Die Synthese soll nur beispielhaft einen möglichen Weg zur Darstellung der von Verbindungen der Formel I aufzeigen. Es können jedoch  
20 auch andere Synthesewege zur Darstellung verwendet werden.

25

30

35

**Abb. 1: Synthese erfindungsgemäßer Verbindungen**

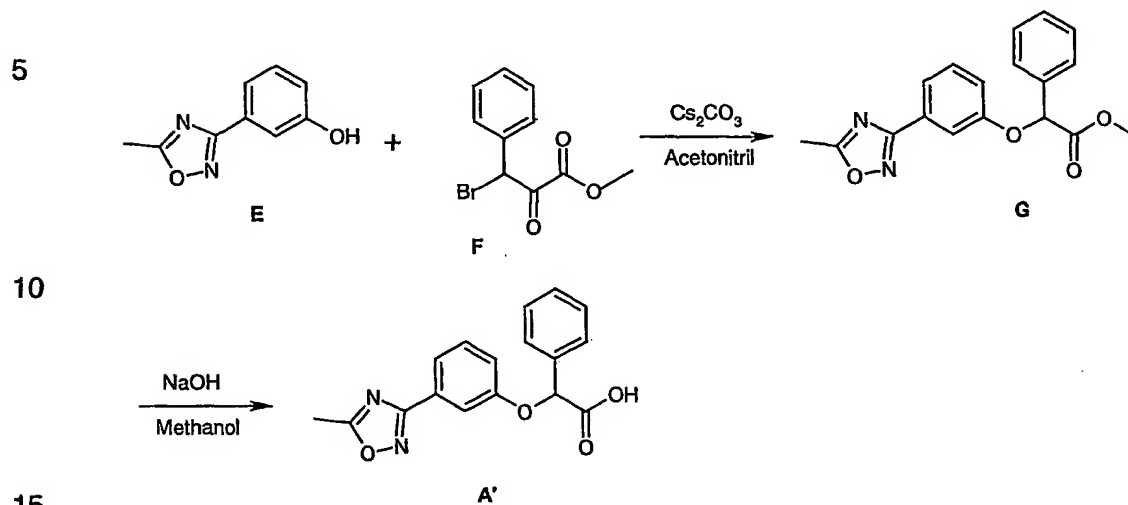
Eine beispielhafte Synthese ist in Abb. 1 dargestellt.

Der geschützte Säurebaustein A wird mit dem Amin B unter Ausbildung einer zentralen Amidbindung zur Verbindung C umgesetzt. Anschließend wird reaktiv die Carbamimidoylgruppe unter Erhalt der erfindungsgemäßen Verbindung D freigesetzt.

Der Säurebaustein A und das Amin B lassen sich ebenfalls nach gängigen Syntheseverfahren darstellen. Eine beispielhafte Synthese wird im weiteren in Abb. 2 vorgestellt.

**Abb. 2: Synthese eines Säurebausteins;**

[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenyllessigsäure

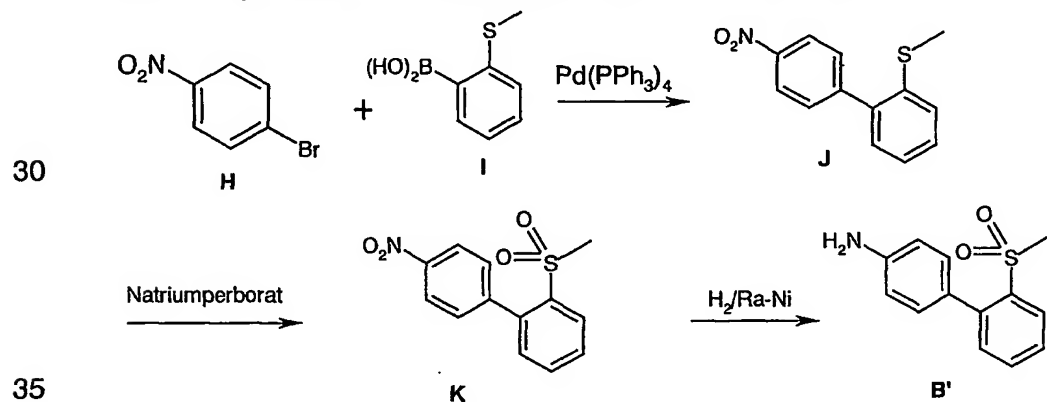


Zur Synthese des Säurebausteins wird das an der Carbamimidoylgruppe geschützte Phenolderivat E mit der geschützten  $\alpha$ -Bromcarbonsäure F zur Verbindung G umgesetzt. Anschließend wird der Ester G zur Carbonsäure A' verseift.

20

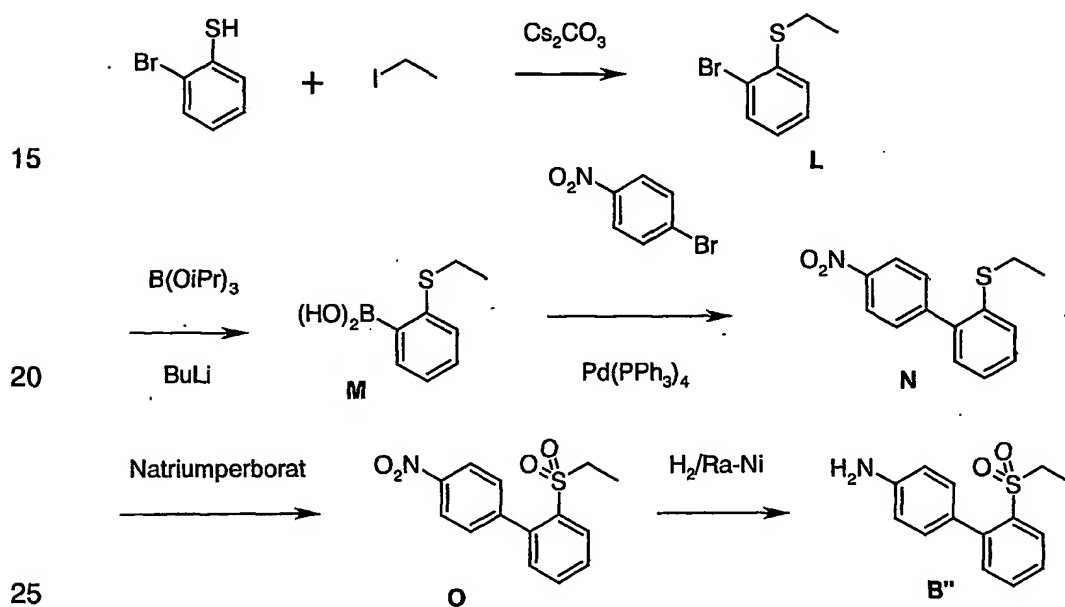
Die Amine B können beispielsweise auf dem folgenden Weg dargestellt werden (Abb. 3).

25

**Abb. 3: Synthese von 2-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin**

Brom-Nitro-Benzol H wird mit dem Boronsäurederivat I zum Biphenylderivat J umgesetzt. Die Methylthiogruppe des Biphenylderivats I wird anschließend mit einem geeigneten Oxidationsmittel wie Natriumperborat zur Methansulfonylverbindung K umgesetzt. In einem weiteren Schritt wird die Nitrogruppe zum Amin reduziert unter Erhalt des Aminbausteins B'. Nach einem analogen Syntheseweg können auch die entsprechenden Ethansulfonylverbindungen hergestellt werden (Abb. 4).

Abb. 4: Synthese von 2'-Ethansulfonyl-biphenyl-4-ylamin

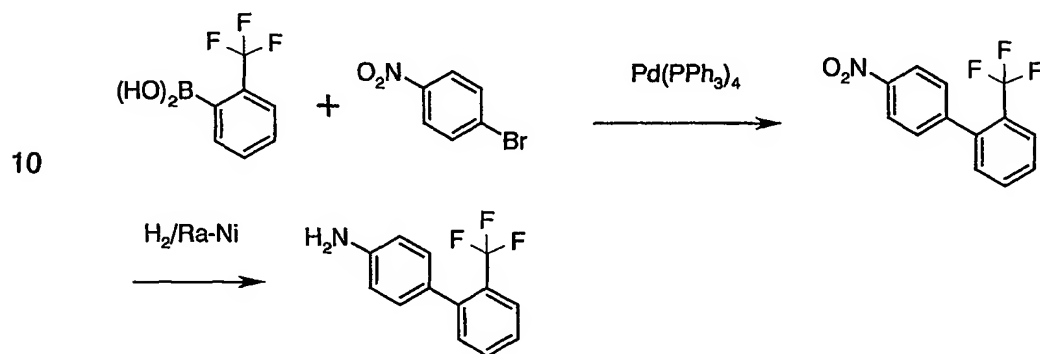


2-Bromthiophenol wird mit Iodethan zum entsprechenden Thioethan L alkyliert. Anschließend erfolgt die Überführung in die Boronsäure M und anschließend wie bereits bei der Synthese aus Abb. 3 die Knüpfung einer Kohlenstoffbindung zum Biphenylderivat N. Es erfolgt die Oxidation zur Ethansulfonylverbindung und anschließend die Reduktion der Nitrogruppe zum Aminderivat B'.

Die Darstellung eines Biphenylamins, das eine  $\text{CF}_3$ -Gruppe beinhaltet, kann durch eine entsprechende Wahl der Ausgangsprodukte analog zu

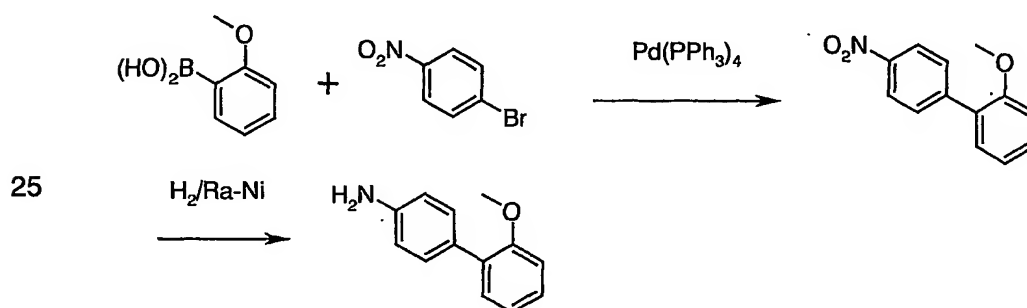
den in den Abbildungen 3 und 4 dargestellten Synthesen erfolgen. Die Synthese ist in Abb. 5 gezeigt.

5      **Abb. 5      Synthese von 2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-ylamin**

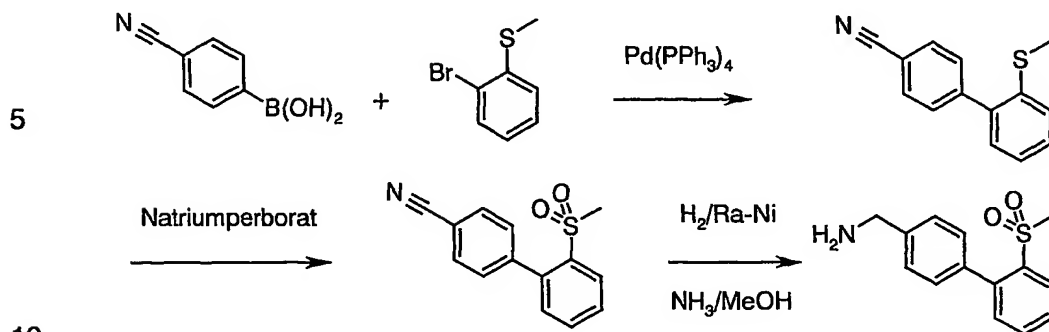


Analog verläuft auch die Synthese des Methoxyderivats, die in Abb. 6 dargestellt ist.

20      **Abb. 6      Synthese von 2'-Methoxybiphenyl-4-ylamin**

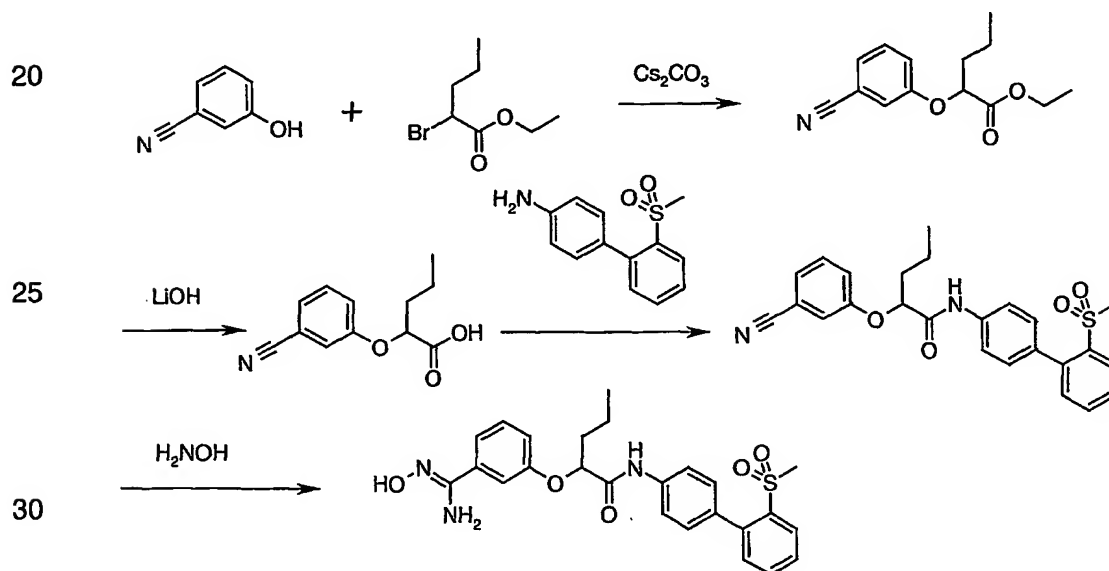


Die Methylaminderivate des Biphenylteils können aus den entsprechenden Nitrilverbindungen hergestellt werden. Eine beispielhafte Synthese ist in Abb. 7 dargestellt.

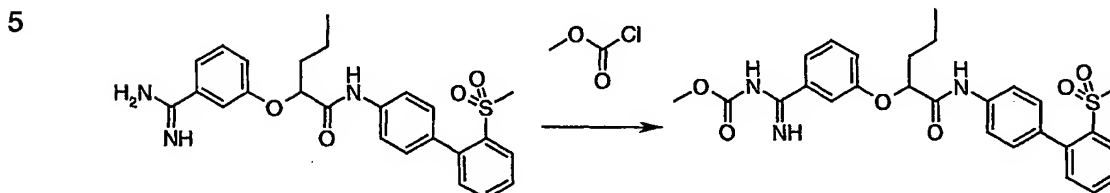
**Abb. 7      Synthese von Biphenyl-4-yl-methylaminderivaten**

Die Synthese von Wirkstoffen mit modifizierter Carbamimidoylgruppe ist beispielhaft in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt.

15

**Abb. 8      Synthese von 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (27)**

**Abb. 9**      **Synthese von (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester (25)**



Die dargestellten Synthesewege können vom Fachmann leicht variiert werden, beispielsweise indem das Substitutionsmuster der einzelnen Synthesebausteine geeignet verändert wird.

15

Die Erfindung wird anhand von Beispielen näher erläutert.

**Beispiel 1: [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäure**

20

**a) [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäuremethylester**

25

Eine Lösung von 1.00 g (5.68 mmol) 3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenol und 0.90 ml (5.7 mmol) 2-Brom-2-phenylelessigsäuremethylester in 20 ml Acetonitril wird mit 1.96 g (6.00 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 325

30

**b) [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäure**

35

Eine Lösung von 1.77 g (5.46 mmol) [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäuremethylester in 15 ml Methanol wird mit 10 ml 1 N wässriger Natronlauge versetzt und 3 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeignet und der Rückstand mit 1 N Salzsäure

versetzt. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 311

**5 Beispiel 2: 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin**

**a) 2-Methylsulfonyl-4'-nitro-biphenyl**

10 Eine Lösung von 30.3 g (150 mmol) 1-Brom-4-nitrobenzol und 25.0 g (149 mmol) 2-Methylthiobenzolboronsäure in einer Mischung von 300 ml Methanol und 500 ml Toluol wird mit 16.0 g (150 mmol) Natriumcarbonat und 5.0 g (4.3 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium versetzt und 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten; FAB 246

**b) 2-Methansulfonyl-4'-nitrobiphenyl**

20 Eine Lösung von 20.0 g (81.5 mmol) 2-Methylsulfonyl-4'-nitro-biphenyl in 150 ml Eisessig wird mit 66 g Natriumperborat-Trihydrat versetzt und 3 Tage unter Rühren auf 60°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben, der Niederschlag abfiltriert und aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten; FAB 278

**c) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin**

30 Eine Lösung von 17.0 g (61.3 mmol) 2-Methansulfonyl-4'-nitro-biphenyl in 170 ml THF wird mit 3.5 g THF-feuchtem Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert (18 Stunden). Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 248

**Beispiel 3: 2'-Ethansulfonyl-biphenyl-4-ylamin****a) 1-Brom-2-ethylsulfonyl-benzol**

5 Eine Lösung von 10 ml (85 mmol) 2-Bromthiophenol und 6.9 ml (85 mmol) Iodethan in 50 ml Acetonitril wird mit 28 g (85 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft.  
FAB 218

10

**b) 2-Ethylsulfonylbenzolboronsäure**

Zu einer auf  $-70^{\circ}\text{C}$  gehaltene Lösung von 10.9 g (50.0 mmol) 1-Brom-2-ethylsulfonyl-benzol werden 9.5 g (50 mmol) Triisopropylborat gegeben.  
15 Anschließend werden 33.3 ml einer 15%igen Lösung von BuLi in Hexan (55 mmol) zugegeben. Es wird noch 30 Minuten bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann wird 1 N Salzsäure und Ethylacetat zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und filtriert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten;  
20 FAB 182

Die weitere Synthese folgt Beispiel 2.

**25 Beispiel 4: C-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-methylamin****a) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-carbonitril**

Eine Lösung von 1.0 g (4.9 mmol) 2-Bromthioanisol und 1.5 g (10 mmol)  
30 4-Cyanobenzolboronsäure in einem Gemisch aus 50 ml Toluol und 30 ml Methanol wird mit 1.1 g (10 mmol) Natriumcarbonat und 0.5 g (0.43 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium versetzt und 18 Stunden auf  $100^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird eingedampft und an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat chromatographiert. Es wird ein farbloser  
35 Feststoff erhalten; FAB 226

b) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-carbonitril

5 Eine Lösung von 1.0 g (4.4 mmol) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-carbonitril in 10 ml Eisessig wird mit 3.2 g Natriumperborat-Trihydrat versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 258

10 c) C-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-methylamin

Eine Lösung von 1.0 g (3.9 mmol) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-carbonitril in einer Mischung von 10 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol und 3 ml THF wird mit 400 mg Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und  
15 Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 262

20 **Beispiel 5: 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenylacetamid**

a) N-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]2-phenylacetamid

25 Eine Lösung von 102 mg (0.330 mmol) [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäure, 81.6 mg (0.330 mmol) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin, 63.3 mg (0.330 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 44.6 mg (0.330 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in 5 ml DMF wird mit 0.036 ml (0.33 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.  
30 Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 540

35 b) 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenylacetamid Acetat (11)

5 Eine Lösung von 150 mg (0.278 mmol) N-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylacetamid in 7 ml Methanol wird mit 100 mg wasserfeuchtem Raney-Nickel und 70 mg Essigsäure versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Diethylether verrührt. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 500

10 **Beispiel 6: 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid Hydrochlorid (27)**

a) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäureethylester

15 Eine Lösung von 5.0 g (42 mmol) 3-Hydroxybenzonitril und 8.78 g (42.0 mmol) Ethyl-2-bromvalerat in 80 ml Acetonitril wird mit 13.7 g (42.0 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es wird ein farbloses Öl erhalten; FAB 248

20

b) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäure

25 Eine Lösung von 9.00 g (36.5 mmol) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäureethylester in 10 ml Methanol wird mit einer Lösung von 1.29 g (54.0 mmol) Lithiumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt und das Gemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt, mit Ethylacetat extrahiert, die wässrige Phase angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 220

30

c) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid

35 Eine Lösung von 2.26 g (9.12 mmol) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin, 2.00 g (9.12 mmol) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäure, 1.75 g (9.12 mmol)

5 N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid, 1.23 g (9.12 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 1.00 ml (9.12 mmol) 4-Methylmorpholin in 5 ml DMF wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 449

d) 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid

10 Eine Lösung von 1.40 g (3.12 mmol) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid in 50 ml Methanol wird mit 695 mg (10.0 mmol) Hydroxylammoniumchlorid-Hydrochlorid und 1.01 g (10.0 mmol) Triethylamin versetzt und bei 60°C 18 Stunden gerührt. Man lässt abkühlen, zieht das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf  
15 und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 482

e) 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid Hydrochlorid (27)

20 Eine Lösung von 100 mg (0.208 mmol) 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid in 5 ml Methanol wird mit 2.08 ml einer 0.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol versetzt. Die Lösung wird eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 482  
25

**Beispiel 7: (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester**

30 Zu einer auf 5°C gehaltene Lösung von 500 mg (1.07 mmol) 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid Acetat (3) in 40 ml Dichlormethan wird 1 N NaOH bis zu einem pH von 9 gegeben. Anschließend werden 0.108 ml (1.40 mmol) Methylchlorformiat zugegeben. Während der folgenden Stunde wird durch Zugabe  
35

von weiterer 1 N NaOH der pH auf einem Wert von 9 gehalten. Danach wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 524

5

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

**Beispiel A: Injektionsgläser**

10 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

20

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

10

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

15

20

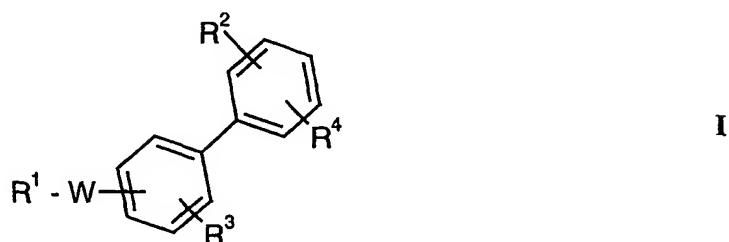
25

30

35

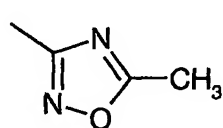
# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

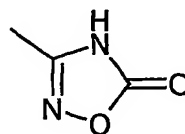


worin bedeuten:

15  $R^1$ : durch  $-C(=NH)NH_2$ , das auch einfach durch  $-COA$ ,  $-CO-[C(R^7)_2]_n-Ar'$ ,  $-COOA$ ,  $OR^7$ ,  $OCOA$ ,  $OCO-[C(R^7)_2]_{n_2}-Ar'$ ,  $-OH$  oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,  $-NHC(=NH)-NH_2$ ,  $-CON=C(NH_2)_2$ ,



oder



substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch  $-A$ ,  $-OR^5$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-Hal$ ,  $-NR^5COA$ ,  $-NR^5COAr'$ ,  $-NR^5SO_2A$ ,  $-NR^5SO_2Ar'$ ,  $-COOR^5$ ,  $-CON(R^5)_2$ ,  $-COR^7$ ,  $-COAr'$  oder  $S(O)_nA$  substituiert sein kann;

25

$R^2$ :  $-S(O)_nA$ ,  $-CF_3$ ,  $-COOR^7$ ,  $-OA$ ;

30  $R^3$ ,  $R^4$ : unabhängig voneinander,  $-H$ ,  $-A$ ,  $-OR^5$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-Hal$ ,  $-NR^5COA$ ,  $-NR^5COAr'$ ,  $-NR^5SO_2A$ ,  $-NR^5SO_2Ar'$ ,  $-COOR^5$ ,  $-CON(R^5)_2$ ,  $-CONR^5Ar'$ ,  $-COR^7$ ,  $-COAr'$ ,  $-S(O)_nA$ ;

35  $R^5$ ,  $R^6$ : unabhängig voneinander  $-H$ ,  $-A$ ,  $-[C(R^7R^8)]_nAr'$  oder  $-[C(R^7R^8)]_nHet$ ;

$R^7$ ,  $R^8$ : unabhängig voneinander  $-H$  oder  $-A$ ;

W:  $-\text{[C(R}^5\text{R}^6\text{)]}_m\text{CONR}^5\text{[C(R}^5\text{R}^6\text{)]}_l-$ ,  
 $-\text{OC(R}^5\text{R}^6\text{)]}_m\text{CONR}^5\text{[C(R}^5\text{R}^6\text{)]}_l-$ ;

- 5           A:       Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei  
                   CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  
                   -CH=CH-Gruppen und auch durch 1 bis 7 H-Atome durch -F  
                   ersetzt sein können;
- 10          Ar:       unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar',  
                   -Het, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr,  
                   -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>Ar', -COOR<sup>5</sup>, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -CONR<sup>5</sup>Ar',  
                   -COR<sup>7</sup>, -COAr', -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ar' oder -S(O)<sub>n</sub>A substitu-  
                   iertes Phenyl oder Naphthyl;
- 15           Ar':      unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR<sup>7</sup>,  
                   -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>7</sup>COA, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>A, -COOR<sup>7</sup>,  
                   -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup> oder -S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phe-  
                   nyl oder Naphthyl;
- 20           Het:      einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
                   aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder  
                   S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder  
                   ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN,  
                   -Hal, -NR<sup>7</sup>COA, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>A, -COOR<sup>7</sup>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>7</sup>,  
                   -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert  
                   sein kann;
- 25           Hal:      -F, -Cl, -Br oder -I;
- 30           I:        0 oder 1;
- m:       1, 2 oder 3
- 35           n:        0, 1 oder 2;

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1

- 5 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-  
acetamid (1),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-  
butyramid (2),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-  
10 biphenyl-4-yl)-amid (3),  
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-  
biphenyl-4-yl)-am (4),  
(R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-  
biphenyl-4-yl)-amid (5),  
15 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-ethansulfonyl-  
biphenyl-4-yl)-amid (6),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-  
biphenyl-4-yl)-amid (7),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-heptansäure-(2'-methansulfonyl-  
20 biphenyl-4-yl)-amid (8),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-  
3-methylbutyramid (9),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-  
methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (10),  
25 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-  
methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (11),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-  
phenyl-acetamid (12),  
2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(3-carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-  
30 methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (13),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-  
4-phenylbutyramid (14),  
  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-  
35 biphenyl-4-ylmethyl)-amid (15),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methylpentansäure-(2'-

methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (16);

2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid (17),

- 5 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (18),  
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (19),  
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-propionamid (20),  
10 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-propionamid (21),  
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-(3-methoxy-phenyl)-propionamid (22),  
15 2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (23),  
2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (24),  
20 2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (25)  
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (26)  
3-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (27)  
25  
(1-Imino-1-(3-(1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy)-phenyl)-methyl)-carbaminsäuremethylester (28),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid (29)  
30 2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (30),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-amid (31)

- (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureethylester (32),  
2-[3-(*N*-Pentanoyloxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (33),  
5 2-[3-(*N*-(2-Methylpropionyloxy)-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (34),  
2-[3-(*N*-Benzoyloxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (35),  
10 2-[3-(*N*-Acetoxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (36),  
(1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureisobutylester (37),  
(1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäurebutylester (38),  
15 (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureisopropylester (39),  
2-[3-(*N*-Methoxy-carbaminidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (40),  
(*S*)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbaminidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (41),  
20 (*R*)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbamidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (42),  
(1-Imino-1-{3-[(*S*)-1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester (43),  
25 2-(3-Carbamidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-amid (44),  
2-(3-Carbamidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid (45),  
30 2-(3-Carbamidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-amid (46),  
4-(3-Carbamidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (47),  
2-(7-Carbamidoyl-naphthalin-2-yloxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid (48),  
35

- 3-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (49),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (50),  
5 4-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (51),  
3-[3-(*N*-Hydroxy-carbamimidoyl)-phenyl]-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (52),  
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (53).  
10
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 als Arzneimittelwirkstoff.
4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myokardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.  
15
5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, wobei eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform überführt wird.  
20
6. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 als Inhibitor des Koagulationsfaktors Xa.  
25
7. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 als Inhibitor des Koagulationsfaktors VIIa.  
30
8. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.  
35

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/70678 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 317/40,  
251/24, A61K 31/155, A61P 7/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03375

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. März 2001 (23.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 14 645.7 24. März 2000 (24.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JURASZYK, Horst

[DE/DE]; Kleiner Ring 14, 64342 Seeheim (DE).  
DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A,  
64372 Ober-Ramstadt (DE). MEDERSKI, Werner  
[DE/DE]; Am Ohlenberg 29, 64390 Erzhausen (DE).  
TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Hügelstrasse 1/1,  
69469 Weinheim (DE). BARNES, Christopher [GB/DE];  
Alleestrasse 21, 65812 Bad Soden (DE). GLEITZ, Jo-  
hannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt  
(DE).

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg,  
Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, Theodor-Heuss-An-  
lage 12, 68165 Mannheim (DE).

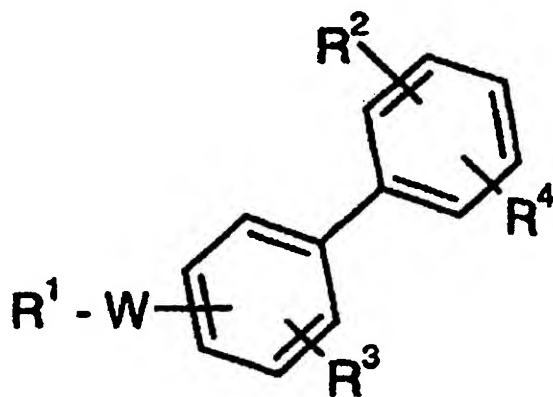
(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED BIPHENYL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BIPHENYLDERIVATE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I) where  $R^1 = -C(=NH)NH_2$  optionally substituted with COA, -CO-,  $[C(R^7)_2]_n-Ar'$ , -COOA, OR<sup>7</sup>, OCOA, OCO- $[C(R^7)_2]_n-Ar'$ , -OH or by a conventional amino protecting group, -NHC(=NH)-NH<sub>2</sub>, -CON=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (II), or (III), substituted phenyl or naphthyl, optionally substituted with A, -OR<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CAN, -Hal, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr', -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>Ar', -COOR<sup>5</sup>, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>7</sup>, -COAr' or S(O)<sub>n</sub>A; R<sup>2</sup> = -S(O)<sub>n</sub>A, -CF<sub>3</sub>, -COOR<sup>7</sup>, -OA and R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and X have the meanings

given in the text. Said compounds have factor Xa and VIIa inhibitory effects and can thus be used for the treatment and prevention of thromboembolic diseases such as thromboses, myocardial infarct, arterioscleroses, inflammations, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty and intermittent claudication.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>: durch -C(=NH)NH<sub>2</sub>, das auch einfach durch -COA, -CO-,  $[C(R^7)_2]_n-Ar'$ , -COOA, OR<sup>7</sup>, OCOA, OCO- $[C(R^7)_2]_n-Ar'$ , -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, -NHC(=NH)-NH<sub>2</sub>, -CON=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch -A, OR<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr', -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>Ar', -COOR<sup>5</sup>, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>7</sup>, -COAr', oder S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann; R<sup>2</sup>: -S(O)<sub>n</sub>A, -CF<sub>3</sub>, -COOR<sup>7</sup>, -OA; bedeuten, und worin R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, A und X die im Text angegebene Bedeutung haben. Die Verbindungen wirken als Inhibitoren der Faktoren Xa und VIIa und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.



**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts:**

4. April 2002

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No  
PCT/EP 01/03375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07C317/40 C07C251/24 A61K31/155 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 1 078 917 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28 February 2001 (2001-02-28) table 1	1-8
X	& WO 99 41231 A (...) 19 August 1999 (1999-08-19)	1-8
A	EP 0 540 051 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 5 May 1993 (1993-05-05)	
E	WO 00 71512 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) example 5	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2001

Date of mailing of the international search report

02/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Janus, S

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP01/03375

Claims: 1 and 3-8 (all in part)

Continuation of box I.2

Relevant patent claim 1 relates to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small part are supported by the description under the terms of PCT Article 6. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support to such a degree that a meaningful search appears impossible to conduct, with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason the search was directed at the sections of the patent claims which can be regarded as supported and disclosed in the above-mentioned sense, namely the parts concerning the compounds of formula (I), where (a) the phenyl or naphthyl ring in R1 is not further substituted, (b) R2 is in the o- or p-position and (c) R3 and R4 are H.

The applicant is reminded that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03375

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1078917 A	28-02-2001	AU 2300699 A WO 9941231 A	30-08-1999 19-08-1999
EP 0540051 A	05-05-1993	AT 136293 T AU 666137 B AU 2747092 A BG 63237 B CA 2081836 A CN 1072677 A,B CN 1168885 A CN 1168886 A,B CZ 284381 B DE 69209615 D DE 69209615 T DK 540051 T EE 3024 B ES 2088073 T FI 924932 A GR 3019832 T HK 1002999 A HR 921147 B HR 921147 A HU 65890 A IL 103564 A JP 10291931 A JP 2879718 B JP 5208946 A KR 205152 B MX 9206295 A NO 302948 B NZ 244936 A PL 170312 B RU 2139851 C SG 78251 A SK 327692 A US 5962695 A US 5576343 A US 5620991 A US 5866577 A ZA 9208276 A	15-04-1996 01-02-1996 06-05-1993 29-06-2001 01-05-1993 02-06-1993 31-12-1997 31-12-1997 11-11-1998 09-05-1996 09-01-1997 06-05-1996 17-06-1996 01-08-1996 01-05-1993 31-08-1996 30-09-1998 30-04-1999 31-10-1995 28-07-1994 06-12-1998 04-11-1998 05-04-1999 20-08-1993 01-07-1999 01-08-1993 11-05-1998 26-05-1995 29-11-1996 20-10-1999 20-02-2001 13-04-1999 05-10-1999 19-11-1996 15-04-1997 02-02-1999 06-05-1993
WO 0071512 A	30-11-2000	AU 5158100 A AU 5283700 A WO 0071509 A	12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03375

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C317/40 C07C251/24 A61K31/155 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP 1 078 917 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28. Februar 2001 (2001-02-28) Tabelle 1	1-8
X	& WO 99 41231 A (...) 19. August 1999 (1999-08-19)	1-8
A	EP 0 540 051 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 5. Mai 1993 (1993-05-05)	
E	WO 00 71512 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Beispiel 5	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. September 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Janus, S

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1 und 3-8 (all in part)

Der geltende Patentanspruch 1 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen der Formel (I) worin (a) die Phenyl- oder Naphthylgruppe in R1 nicht weiter substituiert sind, (b) R2 in o- oder p-Stellung ist und (c) R3 und R4 H sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. des Aktenzeichen

PCT/EP 01/03375

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1078917 A	28-02-2001	AU 2300699 A	30-08-1999
		WO 9941231 A	19-08-1999
EP 0540051 A	05-05-1993	AT 136293 T	15-04-1996
		AU 666137 B	01-02-1996
		AU 2747092 A	06-05-1993
		BG 63237 B	29-06-2001
		CA 2081836 A	01-05-1993
		CN 1072677 A, B	02-06-1993
		CN 1168885 A	31-12-1997
		CN 1168886 A, B	31-12-1997
		CZ 284381 B	11-11-1998
		DE 69209615 D	09-05-1996
		DE 69209615 T	09-01-1997
		DK 540051 T	06-05-1996
		EE 3024 B	17-06-1996
		ES 2088073 T	01-08-1996
		FI 924932 A	01-05-1993
		GR 3019832 T	31-08-1996
		HK 1002999 A	30-09-1998
		HR 921147 B	30-04-1999
		HR 921147 A	31-10-1995
		HU 65890 A	28-07-1994
		IL 103564 A	06-12-1998
		JP 10291931 A	04-11-1998
		JP 2879718 B	05-04-1999
		JP 5208946 A	20-08-1993
		KR 205152 B	01-07-1999
		MX 9206295 A	01-08-1993
		NO 302948 B	11-05-1998
		NZ 244936 A	26-05-1995
		PL 170312 B	29-11-1996
		RU 2139851 C	20-10-1999
		SG 78251 A	20-02-2001
		SK 327692 A	13-04-1999
		US 5962695 A	05-10-1999
		US 5576343 A	19-11-1996
		US 5620991 A	15-04-1997
		US 5866577 A	02-02-1999
		ZA 9208276 A	06-05-1993
WO 0071512 A	30-11-2000	AU 5158100 A	12-12-2000
		AU 5283700 A	12-12-2000
		WO 0071509 A	30-11-2000